

## **BAB I**

### **PENDAHULUAN**

#### **1.1 Latar Belakang**

Fibrosis terbentuknya jaringan ikat yang terjadi sebagai respon terhadap cedera hati, diawali dari inflamasi hati kronis yang dapat disebabkan oleh infeksi virus, ketergantungan alkohol, nonalkoholik steatohepatitis dan penyebab lainnya. Fibrosis memiliki spektrum klinis sangat luas dari yang paling ringan yaitu fibrosis sederhana hingga sirosis hati (Amirudin, 2009).

Fibrosis hati terjadi akibat reaksi inflamasi yang akhirnya membuat hati mengalami jejas yang dapat menimbulkan pengeluaran fibroblas ke sela matrix sel pada sel hepatosit (David, et all., 2005). Reaksi inflamasi yang terus berkelanjutan akan merangsang sel dalam hati untuk mengubah jaringannya menjadi jaringan parut. Jaringan parut yang semakin banyak akibat kurang adekuatnya terapi, akan membuat hati semakin mengecil dan terjadilah hipertensi portal yang merupakan gejala dari sirosis yang dapat menyebabkan kematian (Ramadori, et all., 2008)

Data penelitian epidemiologi terakhir tentang jumlah kematian akibat sirosis di Indonesia dengan prevalensi sekitar 30,6 % (Hasan, 2006). Penelitian lain membuktikan bahwa terjadi peningkatan kematian akibat sirosis dari tahun 1980 yang berjumlah 676.000 meningkat pada tahun 2010 menjadi lebih dari 1 juta.(Ali, et all., 2014)

Banyak faktor yang dapat mempengaruhi terjadinya penyakit ini antara lain infeksi virus hepatitis, zat toksik, genetik, gangguan imunologis dan kanker (Kemkes, 2007). Sebagian besar akan menyebabkan reaksi inflamasi karena reaksi sitokin IL-1 $\beta$ , IL-6, TNF- $\alpha$ , IFN- $\gamma$  dan PGE (Ramadori, et al., 2008). TNF- $\alpha$  adalah salah satu sitokin yang berpengaruh dalam reaksi inflamasi kronis pada suatu organ dengan mengaktifkan HSC (*Hepatocyte Stellate Cell*) yang akan mempengaruhi NF- $\kappa$ B di sel kupffer hati yang dapat menyebabkan pengeluaran TGF- $\beta$  dimana growth faktor ini dapat mempengaruhi pengeluaran TLR4 yang memiliki aktifitas sebagai aktivator HSC. Efek yang dihasilkan sangat merugikan bagi hati karena menyebabkan penumpukan protein matriks ekstraseluler (MES) yang berlebihan. Penumpukan protein matriks ekstraseluler yang berlebihan akan menyebabkan gangguan arsitektur hati, terbentuk jaringan ikat yang diikuti regenerasi sel hepatosit (Kumar, 2013). Tanda yang paling khas adalah terlihat serabut-serabut fibrosis pada gambaran histologi hati yang disebabkan oleh akumulasi MES dan penurunan kemampuan hati akibat banyaknya sel yang inflamasi. (Ruqiah, et al., 2007).

Dalam perkembangannya, belum ada terapi yang dapat menyembuhkan Fibrosis hati secara bermakna. Namun dalam berbagai penelitian yang telah dilakukan, diketahui bahwa agen antifibrotik memiliki peran yang sangat penting dalam mekanisme perbaikan dari hati akibat fibrosis. Antifibrotik akan bekerja sebagai agen yang akan menurunkan

derajat fibrosis dengan cara melisiskan serabut serabut fibrotik yang terbentuk di matrik sel (Bai, et al., 2013).

- Saat ini banyak penelitian yang meneliti tentang efek antifibrotik dari herbal salah satunya Jinten Hitam. Jinten Hitam (*Nigella sativa*) mempunyai aktivitas sebagai anti fibrotik yang dapat menurunkan derajat fibrosis hati. Dalam minyak esensial dari jinten hitam, *Thymoquinone*, dengan persentase lebih dari 50% diikuti dengan *asam linoleat* dan *asam koleat* (Sharma, et al., 2009). *Thymoquinone* diketahui mempunyai aktifitas sebagai anti inflamasi dengan melakukan inhibisi reseptor NF- $\kappa$ B p65 dan menurunkan ekspresi TLR4 yang merupakan regulator dari agen fibrotis hati sehingga dapat secara langsung menurunkan derajat fibrosis hati (Bai, et al., 2013). Sedangkan asam linoleat memiliki fungsi meningkatkan kadar antioksidan endogen glutathione sehingga dapat menekan kerusakan pada hati akibat zat toksik (Eliane, et al., 2014). Asam koleat merupakan agen antiinflamasi yang memiliki mekanisme mengaktifasi sel imuno kompeten (Carrilo, et al., 2012)

Penelitian sebelumnya yang dilakukan oleh Saricicek, et al (2014) yang meneliti tentang minyak jinten hitam terhadap derajat fibrosis Hati dengan menggunakan induks DMN disimpulkan bahwa terjadi penurunan derajat fibrosis hati pada kelompok yang diberikan Jinten hitam.

Berdasarkan dari kandungan yang dimiliki oleh Jinten Hitam (*Nigella sativa*) dan efeknya sebagai anti inflamasi maka peneliti ingin melakukan penelitian yang bertujuan untuk mengetahui pengaruhnya terhadap derajat fibrosis pada tikus wistar yang diinduksi CCl<sub>4</sub>.

## 1.2 Rumusan Masalah

1.2.1 Apakah ekstrak jinten hitam (*Nigella sativa*) dapat menurunkan derajat fibrosis pada hati tikus wistar jantan yang diinduksi CCl<sub>4</sub>?

## Tujuan Penelitian

### 1.3.1 Tujuan Umum

Untuk Membuktikan efek dari Jinten Hitam (*Nigella sativa*) dapat menurunkan derajat fibrosis hati pada tikus putih jantan (*Rattus norvegicus*) yang diinduksi CCl<sub>4</sub>

### Tujuan Khusus

1. Untuk Mengetahui dosis optimal pemberian Jinten Hitam (*Nigella sativa*) yang dapat menurunkan derajat fibrosis hati pada tikus putih jantan (*Rattus norvegicus*) yang diinduksi CCl<sub>4</sub>.
2. Untuk Mengetahui Hubungan antara Pemberian Jinten Hitam (*Nigella sativa*) dengan penurunan derajat fibrosis hati pada tikus putih jantan (*Rattus norvegicus*) yang diinduksi CCl<sub>4</sub>.

## 1.4 Manfaat Penelitian

### 1.4.1 Manfaat Akademis

Menambah wawasan dan khasanah ilmu pengetahuan kedokteran dan sebagai dasar untuk melakukan penelitian selanjutnya yang berkaitan dengan pengaruh *Nigella sativa* pada penurunan derajat fibrosis pada hati.

#### 1.4.2 Manfaat Klinis

Sebagai pilihan terapi adjuvan pada fibrosis hati.

#### 1.4.3 Manfaat Bagi Masyarakat

Memberikan informasi kepada masyarakat tentang manfaat ekstrak biji jinten hitam (*Nigella sativa*) untuk mengatasi masalah fibrosis hati.